

⑤

Int. Cl.:

C 07 d, 51/48

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



⑥

Deutsche Kl.: 12 p, 7/01

⑩

Offenlegungsschrift 2 140 280

⑪

Aktenzeichen: P 21 40 280.2

⑫

Anmeldetag: 11. August 1971

⑬

Offenlegungstag: 17. Februar 1972

Ausstellungsriorität: —

⑭

Unionspriorität

⑮

Datum: 12. August 1970

⑯

Land: V. St. v. Amerika

⑰

Aktenzeichen: 63327

⑲

Bezeichnung: 4-Amino-2-[2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-chinazolinderivate,
Herstellungsverfahren dafür und Arzneimittel daraus

⑳

Zusatz zu: —

㉑

Ausscheidung aus: —

㉒

Anmelder: Chemische Fabrik von Heyden GmbH, 8000 München

Vertreter gem. § 16 PatG: —

㉓

Als Erfinder benannt: Breuer, Hermann, Dipl.-Chem. Dr., 8401 Burgweinting

DT 2 140 280

P U L L A C H / M Ü N C H E N

D R . E Y S E N B A C H
P A T E N T A N W A L T
2140280

Datum : 11. August 1971
Zeichen : Sq-14/H-51-P

Beschreibung
zur
P a t e n t a n m e l d u n g

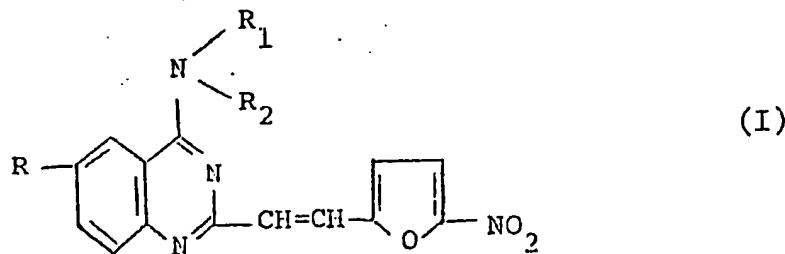
4-Amino-2-β-(5-nitro-2-furyl)vinylchinazolinderivate, Herstellungsverfahren dafür und Arzneimittel daraus

Anmelderin:
Chemische Fabrik von Heyden GmbH, München
Case 63 327-H

Priorität: 12. August 1970, U.S.A. Nr. 63,327

Die Erfindung betrifft neue 4-Amino-2-β-(5-nitro-2-furyl)vinylchinazolinderivate, geeignete Verfahren zu deren Herstellung und die aus solchen Wirkstoffen zubereiteten Arzneimittel, welche eine antimikrobielle Wirkung aufweisen.

Die neuen Verbindungen besitzen die allgemeine Formel I



worin R Wasserstoff, Halogen oder Nitro;
R₁ und R₂ entweder gesondert jeweils Wasserstoff, Niedrigalkyl,
Hydroxyniedrigalkyl bedeuten oder zusammen, und zwar gemeinsam
mit dem sie tragenden Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen,
20000/1916

stickstoffhaltigen, monocyclischen heterocyclischen Rest mit bis zu 18 Atomen (ausgenommen die Wasserstoffatome) darstellen. Diese Definitionen gelten für die gesamte Beschreibung.

Als Halogene können alle vier bekannten Halogene dienen, jedoch sind Chlor und Brom bevorzugt. Die als Niedrigalkyl bezeichneten Gruppen stellen Kohlenwasserstoffradikale mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen dar, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, t-Butyl und dergleichen, wobei die zwei erstgenannten Radikale bevorzugt sind. Die als Niedrigalkoxy (nachstehend erwähnt) und als Hydroxy-niedrigalkyl bezeichneten Gruppen stellen ähnliche Alkylgruppen dar, welche aber ein Sauerstoffatom oder eine Hydroxygruppe enthalten, also beispielsweise Methoxy, Propoxy, Äthoxy, Isopropanoxy, Hydroxymethyl, Hydroxyäthyl und dergleichen.

In der das basische Stickstoffatom enthaltenden Gruppe der allgemeinen Formel I bedeuten, wie bereits erwähnt, R_1 und R_2 gegebenenfalls jeweils gesondert Wasserstoff, Niedrigalkyl oder Hydroxyniedrigalkyl, wodurch diese gesamte Gruppe ein basisches Radikal wie Amino und Niedrigalkylamino, also z.B. Methylamino, Äthylamino, Isopropylamino, ferner Di(niedrigalkyl)amino, also z.B. Dimethylamino, Diäthylamino, Dipropylamino, weiterhin (Hydroxy-niedrigalkyl)amino, also z.B. Hydroxyäthylamino, ferner Di(hydroxy-niedrigalkyl)amino, also z.B. Di(hydroxyäthyl)amino und dergleichen bildet.

Andererseits kann aber auch das Stickstoffatom mit den durch R_1 und R_2 repräsentierten Resten ein 5-, 6- oder 7-gliedriges, monocyclisches, heterocyclisches Ringsystem bilden, welches im Ringsystem auch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder auch ein zusätzliches Stickstoffatom (mehr als zwei Heteroatome sollten nicht im Ringsystem enthalten sein) aufweisen können, also z.B. Radikale wie Piperidino, Pyrrolidino, Morpholino, Thiamorpholino, Piperazino, Hexamethylenimino und Homopiperazino. Diese heterocyclischen Ringsysteme können auch durch eine oder durch zwei einfache Gruppen substituiert sein, nämlich durch Niedrigalkyl, Niedrigalkoxy, Hydroxy-niedrigalkyl oder Alkanoyloxy-niedrigalkyl. Die als Niedrigalkyl, Niedrigalkoxy und Hydroxy-niedrigalkyl bezeichneten Gruppen haben die gleiche Bedeutung wie sie

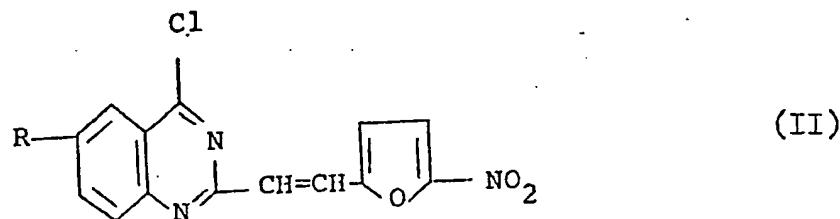
bereits definiert ist; die Alkanoylreste sind Acylradikale von niederen Fettsäuren wie beispielsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl und dergleichen; sie können aber auch Acylradikale von höheren Fettsäuren mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen sein.

Vertreter für die durch das Radikal $-N-R_1 R_2$ repräsentierten hetero-

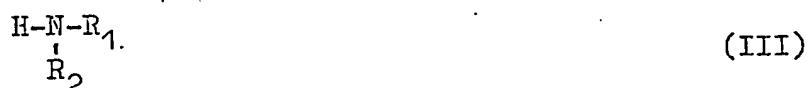
cyclischen Gruppen seien im folgenden aufgezählt: Piperidino und Di(niedrigalkyl)piperidino, z.B. 2,3-Dimethylpiperidino; 2-, 3- oder 4-(Niedrigalkoxy)piperidino, z.B. 2-Methoxypiperidino; 2-, 3- oder 4-(Niedrigalkyl)piperidino, z.B. 2-, 3- oder 4-Methyl-piperidino und N-Methylpiperidino; Pyrrolidino und (Niedrigalkyl)-pyrrolidino, z.B. 2-Methylpyrrolidino; Di(niedrigalkyl)pyrrolidino, z.B. 2,3-Dimethylpyrrolidino; (Niedrigalkoxy)pyrrolidino, z.B. 2-Äthoxypyrrrolidino; N-Niedrigalkylpyrrolidino, z.B. N-Methyl-pyrrolidino; Morpholino und (Niedrigalkyl)morpholino, z.B. N-Methylmorpholino oder 2-Methylmorpholino; Di(niedrigalkyl)morpholino, z.B. 2,3-Dimethylmorpholino; (Niedrigalkoxy)morpholino, z.B. 2-Äthoxymorpholino; Thiamorpholino und (Niedrigalkyl)thiamorpholino, z.B. N-Methylthiamorpholino oder 2-Methylthiamorpholino; Di(niedrigalkyl)thiamorpholino, z.B. 2,3-Diäthylthiamorpholino oder 2,3-Dimethylthiamorpholino; (Niedrigalkoxy)thiamorpholino, z.B. 2-Methoxythiamorpholino; Piperazino und (Niedrigalkyl)-piperazino, z.B. 4-Methylpiperazino oder 2-Methylpiperazino; (Hydroxy-niedrigalkyl)piperazino, z.B. 4-(2-Hydroxyäthyl)piperazino; Di(niedrigalkyl)piperazino, z.B. 2,3-Dimethylpiperazino; Alkanoyloxy(niedrigalkyl)piperazino, z.B. N^4 -(2-Dodecanoyleoxyäthyl)-piperazino oder Hexamethylenimino sowie Homopiperazino.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, bei denen R Wasserstoff oder Halogen, insbesondere Chlor ist. Dabei sind solche Verbindungen hervorragend, bei denen R_1 und R_2 jeweils für sich Niedrigalkyl (insbesondere Methyl oder Äthyl) oder Hydroxy-niedrigalkyl (insbesondere Hydroxyäthyl) ist oder bei denen R_1 Niedrigalkyl und R_2 Hydroxy-niedrigalkyl ist. Morpholino und 4-Methylpiperazino sind bevorzugte heterocyclische Radikale.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I werden zweckmäßig hergestellt aus einem Vorprodukt der Formel II



indem man dieses Vorprodukt mit einem Amin der allgemeinen Formel III



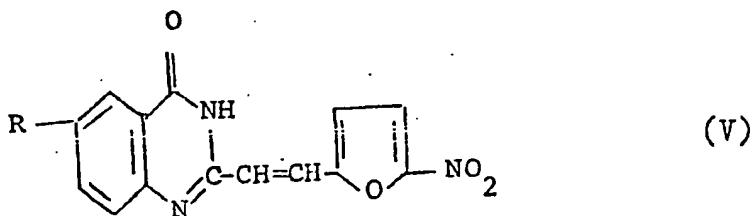
in einem Kohlenwasserstofflösungsmittel wie Benzol oder Toluol oder in einem Lösungsmittel wie Äther, Dioxan, Tetrahydrofuran oder dergleichen bei einer Temperatur im Bereich der Zimmertemperatur bis etwa 110°C (je nach der Reaktivität des verwendeten Amins) zur Umsetzung bringt.

Die Vorprodukte gemäß Formel II erhält man durch Umsetzen eines Chinazolins der allgemeinen Formel IV



mit 5-Nitro-2-furaldehyd in Gegenwart eines Säureanhydrides, insbesondere des Essigsäureanhydrids, bei einer Temperatur von etwa 80°C , wobei man während etwa 1 bis 4 Stunden am Rückfluß zum Sieden bringt.

Das so erhaltene Zwischenprodukt der Formel V



wird mit Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid, Thionylchlorid oder dergleichen in einem Lösungsmittel wie Dimethylanilin oder einem Kohlenwasserstofflösungsmittel wie Benzol, Toluol, Xylool und dergleichen bei Rückflußtemperatur des Lösungsmittels chloriert, wobei man eine Verbindung der Formel II erhält.

Die neuen Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel I sind als antimikrobielle Wirkstoffe nützlich und können verwendet werden zur Bekämpfung von Infektionen bei Säugetieren, wie Mäusen, Ratten, Hunden, Meerschweinchen, Kälber und dergleichen, bei Befall mit Mikroorganismen wie Trichomonas vaginalis, Trichomonas foetus, Staphylococcus aureus, Salmonella schottmuelleri, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris, Escherichia coli oder Trichophyton mentagrophytes. Beispielsweise gibt man eine Verbindung oder ein Gemisch von Verbindungen gemäß Formel I oral oder durch Einfüllen in eine Körperhöhlung des infizierten Tieres, z.B. einer Maus, in einer Menge von etwa 5 bis 25 mg pro Kilogramm pro Tag, zweckmäßig unterteilt in 2 bis 4 Einzeldosierungen. Diese Darreichungen können konventionell formuliert sein als Tabletten, Kapseln, Elixiere oder sterile Lösungen mit einem Gehalt von etwa 10 bis 250 mg pro Dosierungseinheit, indem man die Wirksubstanz oder Wirksubstanzen mit üblichen Exzipientien, Trägerstoffen, Bindemitteln, Schutzmitteln, Geschmacksstoffen wie sie in der pharmazeutischen Praxis üblich sind, vermischt. Da die erfindungsgemäßen Verbindungen im gastrointestinalen Trakt nicht gut absorbiert werden, sind sie besonders gut geeignet als präoperative G.I.-Sterilisierungsmittel oder zur Behandlung von Infektionen des G.I.-Traktes infolge Befalls mit Salmonella, Shigella oder enteropathogenen Escherichia coli, z.B. bei Colibacillose. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können auch örtlich angewendet werden, z.B. bei Dermatophytose bei Meerschweinchen, und zwar als eine Lotion, Salbe oder Creme in einer Konzentration von etwa 0,01 bis 3 Gewichtsprozent.

209808 / 1916

6

Die Stoffe können auch als Oberflächendesinfektionsmittel verwendet werden. Mit einem Gehalt von 0,01 bis 1 Gewichtsprozent irgendeiner dieser Substanzen dispergiert in einem inerten Feststoffpulver oder in einer Flüssigkeit wie Wasser können sie als Stäubemittel oder Sprühmittel verwendet werden. Sie werden auch beispielsweise in eine Seife oder in andere Reinigungsmittel eingearbeitet, z.B. zur Herstellung eines festen oder flüssigen Detergent oder eines Detergentpräparates, beispielsweise zur allgemeinen Reinigung oder zur Reinigung von Molkereien oder Milchwirtschaftsausrüstungen oder zur Reinigung von Nahrungsmittelhandlungen oder Ausrüstungen für solche Einrichtungen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung anhand von bevorzugten Ausführungsformen. Andere Vertreter der beanspruchten Erfindungsklasse können in ähnlicher Weise hergestellt werden durch Abwandlung der Ausgangsmaterialien mit entsprechend passenden Substituenten.

Beispiel 1

(a) Man röhrt während 3 Stunden bei 100°C ein Gemisch aus 270 g 2-Methyl-4(3H)chinazolinon, 2000 ml Essigsäureanhydrid und 320 g 5-Nitro-2-furaldehyd. Hierbei bildet sich eine bräunlich-gelbe Ausscheidung. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch unter Saugen abfiltriert und die Ausscheidung zunächst mit Eisessig, danach mit Äther gewaschen. Die Ausbeute beträgt 317 g 2-2-(5-Nitro-2-furyl)viny7-4(3H)chinazolinon, dessen Schmelzpunkt höher als 300°C liegt.

(b) 141,5 g (0,5 Mol) des in Verfahrensstufe (a) gewonnenen Produktes werden in 2 Liter Toluol suspendiert. Es werden dann 242 g (2 Mol) Dimethylanilin und 107 g (0,7 Mol) Phosphoroxychlorid hinzugesetzt und unter Rühren am Rückfluß zum Sieden gebracht. Nach 4 Stunden hat sich das Ausgangsmaterial aufgelöst. Die Lösung wird während einer weiteren Stunde am Rückfluß gekocht, danach abgekühlt, unter Saugen abfiltriert und mit Methanol und dann mit Äther gewaschen. Das Produkt, 2-2-(5-Nitro-2-furyl)-viny7-4-chlorchinazolin, wird aus o-Xylol umkristallisiert und schmilzt dann bei 263 bis 265°C.

(c) Man gibt 14 g Morpholin zu einer Suspension von 9 g des in Verfahrensstufe (b) gewonnenen Produktes in 200 ml Toluol, erhitzt dieses Gemisch während einer halben Stunde auf 70 bis 80°C, kühl dann ab und filtriert unter Saugen den Feststoff ab, den man mit Methanol wäscht. Das Produkt, 2-[2-(5-Nitro-2-furyl)-vinyl]-4-morpholinochinazolin, wird aus Toluol umkristallisiert, Schmelzpunkt: 243 bis 245°C.

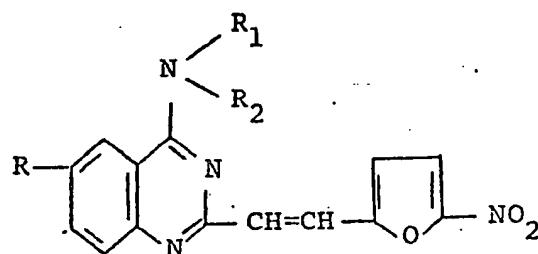
Beispiele 2 - 6

Durch Ausführung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens unter Austausch des Morpholins in Verfahrensstufe (c) durch Diäthanolamin, (N-Äthyl)äthanolamin oder (N-Methyl)äthanolamin erhält man jeweils die in der nachfolgenden Tabelle als Beispiele 2 bis 4 angegebenen Substanzen. Wenn man das Verfahren gemäß Beispiel 1 ausführt und dabei in Verfahrensstufe (a) anstelle des dort verwendeten 2-Methyl-4(3H)-chinazolinons entweder 6-Chlor-2-Methyl-4(3H)-chinazolinon oder 6-Nitro-2-methyl-4(3H)-chinazolinon verwendet, erhält man die in der Tabelle angegebenen Substanzen gemäß Beispielen 5 und 6.

| Beispiel | R | | Schmelzpunkt in °C |
|----------|-----|--|-----------------------|
| 2 | H | | 176-178° |
| 3 | H | | 136-139° |
| 4 | H | | 178-179° |
| 5 | Cl | | 242-245° |
| 6 | NO2 | | 264-266° |

Beispiele 7 - 14

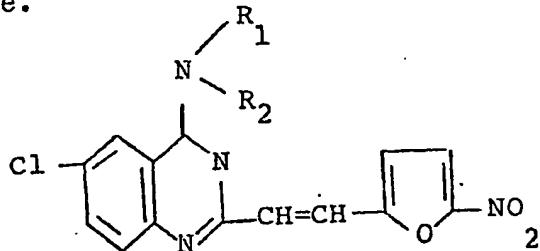
Wenn man das Verfahren gemäß Beispiel 1 ausführt und dabei anstelle des Morpholins in Verfahrensstufe (c) Ammoniak, Methylamin, Diäthylamin, n-Butylamin, Piperazin, Pyrrolidin, 4-Methylpiperazin oder 2,3-Dimethylmorpholin verwendet, erhält man jeweils Verbindungen gemäß der nachfolgenden Beispiele 7 bis 14.



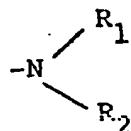
| Beispiel | R | $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagup \\ \text{R}_2 \end{array}$ |
|----------|---|--|
| 7 | H | $-\text{NH}_2$ |
| 8 | H | $-\text{NHCH}_3$ |
| 9 | H | $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ |
| 10 | H | $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| 11 | H | |
| 12 | H | |
| 13 | H | |
| 14 | H | |

Beispiele 15 - 19

Wenn man das Verfahren nach Beispiel 1 ausführt und dabei anstelle des im Verfahrensschritt (a) verwendeten 2-Methyl-4(3H)-chinazolons 6-Chlor-2-methyl-4(3H)chinazolon einsetzt und anstelle von Morpholin in Verfahrensstufe (c) Ammoniak, Isopropylamin, Thiamorpholin, 4-(2-Hydroxyäthyl)piperazin oder Hexamethylenimmin anwendet, erhält man Verbindungen gemäß der nachfolgenden Tabelle.



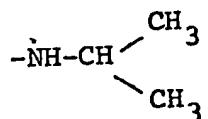
Example



15



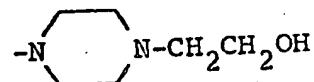
16



17



18



19



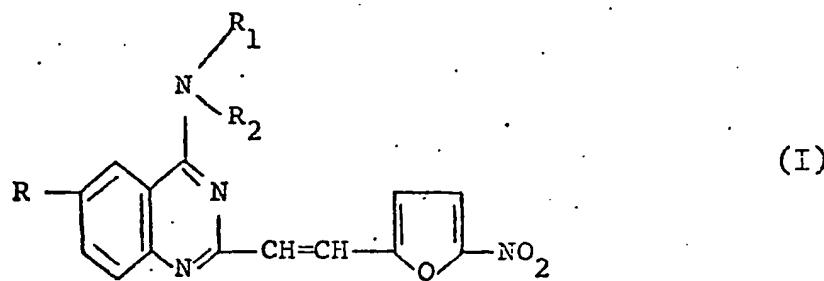
2140280

10

Datum : 11. August 1971
Zeichen : Sq-14/H-51-P

Patentansprüche

1. 4-Amino-2-/2-(5-nitro-2-furyl)vinyl/chinazolinderivate
der allgemeinen Formel I



worin R Wasserstoff, Halogen oder Nitro bedeuten sowie
 R_1 und R_2 entweder jeweils für sich gesondert Wasserstoff, Niedrig
alkyl, Hydroxy-niedrigalkyl oder gemeinsam, und zwar zusammen mit
dem sie tragenden Stickstoffatom, ein 5- bis 7-gliedriges, stick-
stoffhaltiges, monocyclisches, heterocyclisches Ringsystem mit
bis zu 18 Atomen, ausgenommen die Wasserstoffatome, darstellen.

2. Verbindung nach Anspruch 1, bei der R Wasserstoff ist.
3. Verbindung nach Anspruch 1, bei der R Halogen ist.
4. Verbindung nach Anspruch 3, bei der das Halogen Chlor ist.
5. Verbindung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, bei der R_1 Nie-
drigalkyl und R_2 Hydroxy-niedrigalkyl ist.
6. Verbindung nach Anspruch 5, bei der die Niedrigalkylgruppe
Methyl und die Hydroxy-niedrigalkylgruppe 2-Hydroxyäthyl ist.
7. Verbindung nach Anspruch 5, bei der die Niedrigalkylgruppe
Äthyl und die Hydroxy-niedrigalkylgruppe 2-Hydroxyäthyl ist.
8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei der R_1
und R_2 jeweils Hydroxy-niedrigalkyl ist.

2140280

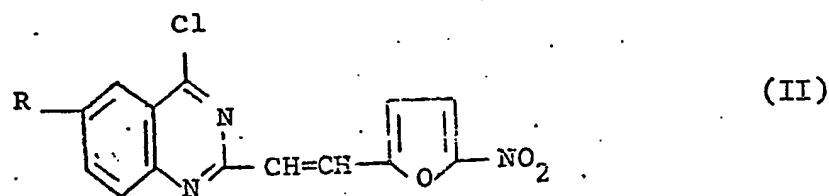
9. Verbindung nach Anspruch 8, bei der die Hydroxy-niedrig-alkylgruppe jeweils Hydroxyäthyl ist.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei der das Radikal $\begin{matrix} \text{H}-\text{N}-\text{R}_1 \\ | \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ Morpholino ist.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung mit der in Anspruch 1 angegebenen allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man 1 Amin der allgemeinen Formel III



worin R_1 und R_2 die gleichen Bedeutungen wie bei Formel I besitzen, mit einer Verbindung der Formel II umsetzt



worin R die bei Formel I in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt.

12. Arzneimittel mit einem Gehalt an einer oder mehrerer der Verbindungen gemäß den Patentansprüchen 1 bis 10.

209808/1916

Translation German to English – GERMAN PATENT

=Translation of intro letter, patent application (*Patentanmeldung*) and Claims (*Patentansprüche*)

Intro letter

FEDERAL REPUBLIC OF GERMANY
GERMAN PATENT OFFICE

Deutsche Kl.: 12 p, 7/01

Disclosure Document 2 140 280

File Reference: P 21 40 280.2
Filing Date: August 11, 1971
Disclosure Date: **February 17, 1972**

Exhibition Priority: ----

State Priority
Date: August 12, 1970
Country: United States of America
File Reference: 63327

Designation: 4-Amino-2-[2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-quinazoline derivative,
Manufacturing process and medicaments from it

Addition: ----

Elimination: ----

Applicant: Chemical Factory of Heyden, 8000 München

Representative: ----

Inventors Designation: Breuer, Hermann, Ph.D. in Chemistry, 8401 Burgweinting

Pullach/München

Date: August 11, 1971
Indication: Sq-14/H-51-P

Description
To the
Patent Application (Patentanmeldung) page 1/3

The invention concerns new derivatives of 4-Amino-2-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]-quinazoline, suitable procedures for their production and as materials to prepare medicaments, which exhibit an antimicrobial effect.

The new compounds possess the general formula I

(see drawing)

where R is hydrogen, halogen or nitro; R1 and R2, taken either separately or together are hydrogen, lower alkyl, hydroxy lower alkyl, 5 to 7 membered, nitrogenous monocyclic or hetero-cyclic group with up to 18 atoms (excluded the hydrogen atoms) attached to the nitrogen atom. These definitions apply to the entire description.

All four halogens can serve the purpose, however chlorine and bromine are preferred. Groups called lower alkyl represent hydrocarbon radicals with up to 7 carbon atoms, like methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl and such a thing, whereby the two first mentioned radicals are preferred. As lower alkoxy (mentioned below) and as hydroxy lower alkyl designated groups represent similar alkyl groups, which contain however an oxygen atom or a hydroxy group, thus for example methoxy, propoxy, ethoxy, isopropoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl and such a thing.

R1 and R2 are hydrogen, lower alkyl or hydroxy lower alkyl on the basic nitrogen atom containing group of the general formula I, as previously mentioned, whereby this entire group forms a basic radical such as amino and lower alkyl amino, thus e.g. for methylamino, ethylamino, isopropylamino, furthermore di(lower alkyl)amino, thus e.g. dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, further (hydroxy lower alkyl)amino, thus e.g. hydroxyethylamino, and such a thing.

In addition, on the other hand the nitrogen atom with the groups represented by R1 and R2 can form a 5 -, 6 or 7 membered, monocyclic, hetero-cyclic ring system with an oxygen atom, a sulfur atom or also an additional nitrogen atom included in the ring system (more than two heteroatoms should not be contained in the ring system), thus e.g. radicals such as piperidino, pyrrolidino, morpholino, thiamorpholino, piperazino, hexamethylenimino and homopiperazino.

These hetero-cyclic ring systems can also be one or two simple substituted groups, i.e. lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy lower alkyl or alkanoyloxy lower alkyl. Groups called lower alkyl, lower alkoxy and hydroxy lower alkyl have the same meaning as already defined; the alkanoyl remainder are acyl radicals of low fatty acids as for example acetyl, propionyl, butyryl and such a thing; in addition, they can be acyl radicals of higher fatty acids with up to 12 carbon atoms.

9- Representatives for the hetero-cyclic groups represented by the radical (see drawing) are enumerated in the following: piperidino and di(lower alkyl)piperidino, e.g. 2,3-dimethylpiperidino; 2-, 3 or 4-(lower alkoxy)piperidino, e.g. 2-methoxypiperidino; 2-, 3 or 4-(lower alkyl)piperidino, e.g. 2-, 3 or 4-methylpiperidino and n-methylpiperidino; pyrrolidino and (lower alkyl) pyrrolidino, e.g. 2-methylpyrrolidino; di(lower alkyl)pyrrolidino, e.g. 2,3-dimethylpyrrolidino; (lower alkoxy)pyrrolidino, e.g. 2-ethoxypyrrrolidino; n-lower alkyl pyrrolidino, e.g. n-methylpyrrolidino; morpholino and (lower alkyl)morpholino, e.g. n-methylmorpholino or 2-methylmorpholino; di(lower alkyl)morpholino, e.g. 2,3-dimethylmorpholino; (lower alkoxy)morpholino, e.g. 2-ethoxymorpholino; thiamorpholino and (lower alkyl)thiamorpholino; e.g. n-methylthiamorpholino or 2-methylthiamorpholino; di(lower alkyl)thiamorpholino, e.g. 2,3-diethylthiamorpholino or 2,3-dimethylthiamorpholino; (lower alkoxy)thiamorpholino, e.g. 2-methoxythiamorpholino; piperazino and (lower alkyl)piperazino, e.g. 4-methylpiperazino or 2-methylpiperazino; (hydroxy lower alkyl)piperazino, e.g. 4-(2-hydroxy ethyl)piperazino; di(lower alkyl)piperazino, e.g. 2,3-dimethylpiperazino; alkanoyloxy(lower alkyl)piperazino, e.g. N⁴-(2-dodecanoyloxyethyl)piperazino or hexamethylenimino as well as homopiperazino.

Such connections of the formula I are preferred, with which R is hydrogen or halogen, in particular chlorine. Such connections are outstanding, with which R1 and R2 are lower alkyl (in particular hydroxy ethyl) in each case or with those where R1 is lower alkyl and R2 is hydroxy lower alkyl. Morpholino and 4-Methylpiperazino are preferential heterocyclic radicals.

The connections according to the invention of formula I are made from the reaction of the appropriate starting material of formula II,

(see drawing)

with an amine of the general formula III

(see drawing)

in a hydrocarbon solvent such as benzene or toluene or in a solvent as ether, dioxane, tetrahydrofuran or such a thing at a temperature in the range of room temperature to approximately 110 degrees C (depending upon the reactivity of the used amine) to complete the conversion.

Patent Application (Patentanmeldung) page 3/3

The starting material of general formula II is prepared by reaction of a quinazolone of formula IV
(see drawing)
with 5-Nitro-2-furaldehyde in the presence of an acid anhydride, in particular acetic anhydride at a temperature of approximately 80 degrees C, for approximately 1 to 4 hours.

The intermediate product of the formula V
(see drawing)
thus obtained is chlorinated in xylene and phosphoroxychloride, phosphorus pentachloride or thionylchloride in a solvent such as dimethylaniline or a hydrocarbon solvent such as benzene, toluene, at the boiling temperature of the solvent, whereby one receives the compound of formula II.

The new compounds in accordance with the general formula I are useful as active antimicrobial substances and can be used for the fight against infections with mammals, like mice, rats, dogs, guinea pig, calves and such, with infestation with micro organisms such as Trichomonas vaginalis, Trichomonas foetus, Staphylococcus aureus, Salmonella schottmuelleri, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris, Escherichia coli or Trichophyton of mentagrophytes. For example one gives a derivative in accordance with formula I orally or by injection into a body concavity of an infected animal, e.g. approximately 5 to 25 mg per kilogram per day to a mouse, appropriately divided into 2 to 4 single dosages. This preparation can be conventionally formulated as tablets, caps, elixir or sterile solutions mixed to a content from approximately 10 to 250 mg per dosage unit, with usual excipients, carrier materials, bonding agents, protective agents, taste materials as used in the pharmaceutical practice. Since the derivatives according to the invention, are not well absorbed in the gastrointestinal tract, they are particularly well suited as pre-operative G.I. sterilizing materials or for the treatment of infections of the G.I. tracts due to infestation with Salmonella, Shigella or interopathogen Escherichia coli, e.g. with Colibacillosis. The active substances according to the invention can also be used locally, e.g. for Dermatophytosis in guinea pigs, as a lotion, an ointment or a cream in a concentration from approximately 0.01 to 3 weight percentage.

The materials can also be used as surface disinfectants. With a content dispersed by 0.01 to 1 weight percentage any of these substances in an inert solid powder or in a liquid such as water they can be used as types of dusting or spraying compounds. It can also be incorporated in a soap or into other cleaning agents, e.g. for the production of a firm or liquid detergent or a detergent preparation, for example for general cleaning or for the cleaning of dairies or dairy equipment or to the cleaning of food actions or equipment for such mechanisms.

The following examples describe the invention on the basis of preferential execution forms. Other representatives of the stressed invention class can be manufactured in a similar way by modification of the raw materials with suitable substituents.

Claims (Patentansprüche) page 1/2

1. 4-Amino-2-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl] quinazoline derivatives of the general formula I
where R is hydrogen, halogen or Nitro and R1 and R2 are independently hydrogen, lower alkyl, hydroxyl lower alkyl, together with a carrying nitrogen atom, 5 to 7-membered nitrogenous monocyclic, hetero-cyclic ring system with up to 18 atoms, excluding the hydrogen atoms.
2. Connection according to requirement 1, with which R is hydrogen.
3. Connection according to requirement 1, with which R is halogen.
4. Connection according to requirement 3, with which the halogen is chlorine.
5. Connection according to requirement 1, 2, 3 or 4, with that R1 is lower alkyl and R2 is alkyl hydroxy lower alkyl.
6. Connection according to requirement 5, with which the lower alkyl group methyl and the hydroxy lower alkyl group 2-hydroxy ethyl.
7. Connection according to requirement 5, with which the lower alkyl group ethyl and the hydroxyl lower alkyl group 2-hydroxy ethyl.
8. Connection after one of the requirements 1 to 4, where R1 and R2 are in each case hydroxy lower alkyl.
9. Connection according to requirement 8, where the hydroxy lower alkyl group is hydroxy ethyl in each case.
10. Connection after one of the requirements 1 to 4, where the radical (see drawing) is morpholino.

Claims (Patentansprüche) page 2/2

11. Procedure for the production of a connection with the general formula I, in accordance with the characterizations indicated in requirement 1, and 1 amine of the general formula III .

(see drawing)

where R1 and R2 possess the same meanings as in formula I, with a connection arising from the conversion from formula II.

(see drawing)

where R in formula I possessed the requirements indicated in I.

12. Medicament with a content of one or several of the connections in accordance with the patent claims 1 to 10.